(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号 特**開平7**-2650

(43)公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 9/28	С			
31/60		9454-4C		
47/38	D			

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 9 頁)

(21)出願番号	特顯平5-147954	(71)出額人	000002956 田辺製薬株式会社
(22)出顧日	平成5年(1993)6月18日		大阪府大阪市中央区道條町3丁目2番10号
	1,240 (1000) 0,710	(72)発明者	
		(72)発明者	平川 善行
			兵庫県神戸市東灘区向洋町中一丁目4番
			130-102
		(72)発明者	吉野 廣祐
			大阪府吹田市山田西二丁目8番A9-101
			号
		(72)発明者	永田 美奈子
			大阪府豊中市強池東町四丁目5-4-303
		(74)代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外2名)

(54) 【発明の名称】 放出部位制御型製剤

(57)【要約】

【構成】 一定のラグタイムののちにすみやかに薬物を 放出しうる医薬成分含有物を、腸溶性高分子物質で被覆 した放出部位制御型製剤である。 ・ 最落性皮膜(オイドラギットし皮膜)
・ 故山阪地転間が御皮膜(オイドラギットRS反I)
・ 立参質(医薬活性成分、有機能、ノンパンル)



【特許請求の範囲】

【請求項1】 一定のラグタイムののちにすみやかに薬物を放出する医薬成分含有物が、腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする放出部位制御型製剤。

【請求項2】 医薬成分含有物が、シグモイド型溶出特性またはパルス型溶出特性を有するものである請求項1 記載の製剤。

【請求項3】 放出部位が大腸である請求項1または2 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は新規放出部位制御型製剤 に関するものであり、さらに詳しくは放出開始時間を制 働することにより、医薬活性成分を大腸などの任意の部 位へ資权的に送達しらる製剤に関するものである。

[00002]

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】近年 の薬物療法において、大腸・違択的に薬物を送途するこ とが望まれる分野には、1) 潰瘍性大腸炎のような大腸 内炎症性疾患に対する局所療法、ならびに2) 胃および 20 小腸内で化学分解や酵素分解を受けやすいペプチド性薬 物の経口袋与療法などがある。これらを実現するため に、様々な研究がなされ、いくつかの方法が報告されて いる。

【0003】これらの中には、腸溶性製剤や徐放性製剤のような古典的方法と含まれるが、前者は胃内での薬物 放出を効果的に抑制するものの、小腸上部で急激に放出が開始されるために、薬物が大腸に到達するまでに大部分の薬物が吸収または分解によって失われる。また、後者は持続的に薬物が放出されるため、製剤が胃内に溶留 30 する時間や小腸を通過する過程においても、かなりの薬物が放出されてしまうという難点があった。さらに、徐放性契剤に腸溶性疾患を被覆することにより、胃内での放出を抑える試みもなされているが、小腸通過途での放出を抑える試みもなされているが、小腸通過途にの放出の問題を完全に解決するにはいたっていない。また、比較的新しい技術として放出開始時間を制御する技術の利用も考えられるが、製剤の消化管内溶留時間が必ずしも一定でないことを考慮すると、選択的に大鵬へ薬物を送るという目的に適しているとはいい嫌い。

【0004】大鵬特異性という点では、最近、大鵬内の 40 特異な微生物の生態系を利用したシステムも考案されている。すなむち、アゾ結合を導入した新規高分子で医薬活性成分の組成物を被覆、またはマトリックス状にした製剤である。これらは大鵬内常在バクテリアのアゾリダクターゼ活性によって高分子が分解され薬物を放出するというものであるが、高分子そのものの安全性や分解速度の制御の問題など、実用化にいたるまでに検討すべき問題点が多い。

「ハハハニ」士 非収口的がたさせししてみ これも

しばしば実施されてきたが、これらの方法は投与が不便 であるためコンプライアンスが低いことに加え、上行結 賭や模行結腸などの大腸上部にまで薬物が到達しないと いう治療法上の軽点があった。

【0006】 本発明は、従来の製剤における前記のごと き問題点を解決し、大鵬および小鵬の所望の部位へ遵択 的に薬物を送達しうる経口の放出部位制缚型製剤を提供 しようとするものである。

【0007】大腸などでの部位選択的な薬物放出を効果 10 的に実現するためには、ヒトの消化管内の物理的・生理 的環境および製剤の消化管内移動時間を考慮した製剤設 計が必要である。胃内のpHは健常人で通常1.8~ 4. 5 とされ、またディー・エフ・エバンス (D. F. Evans) らの報告によれば腸内のpHは6.5~ 5であり、小腸と大腸のあいだでは本質的に差はな いとされている。また、エス・エス・デイビス (S. Davis)らの広範な調査結果では、ヒトにおけ る製剤の胃内滞留時間は0.5~10時間であり、個人 差が大きいことに加え、摂食状態や投与される製剤の大 きさによってもかなり影響を受けるとされている。これ に対して、小腸通過時間はばらつきが比較的小さく、一 般に3±1時間とされている。このような科学的根拠に 基づき鋭意検討した結果、本発明者らは、腸溶性製剤と 放出開始時間制御型製剤の技術を効果的に組み合わせる ことにより目的とする放出部位制御型製剤がえられるこ とを見出し、本発明を完成するにいたった。

[0008]

【課題を解決するための手段】本発明は一定のラグタイムののちにすみやかに薬物を放出する医薬成分含有物が、腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする放出 鉱位制細型製剤に関する。

[0009]

【実施例】本発明の放出部位制御型製剤は、一定のラグ タイムののちにすみやかに薬物を放出しうる医薬成分含 有物(以下、医薬成分含有物という) およびそれを被覆 する腸溶性皮膜からなる。

【0010】本発明において、腸溶性皮膜を構成する腸溶性高分子物質としては、pH5以上の水に溶解し、皮膜形成能のある高分子物質であればよく、たとえば

(1) カルボキシルアルキルセルロースエーテル、

(2) 二塩基性酸のモノエステル結合を有するセルロース誘導体、(3) 二塩基性酸のモノエステル結合を有するポリビニル誘導体、(4) マレイン酸ービニル系共重合体、または、(5) アクリル酸系共重合体などがあげられる。(1) の具体例としてはカルボキシメチルエチルセルロース、(2) の具体例してはセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチル、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチル・

スアセテートサクシネートなどがあげられ、(3)の具 体例してはポリビニルアルコールフタレート、ポリビニ ルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタール フタレートなどがあげられる。また、(4)の具体例と してはビニルアセテート・マレイン酸無水物共重合体、 ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、ス チレン・マレイン酸モノエステル共重合体などがあげら れ、(5)の具体例としてはメチルアクリレート・メタ アクリル酸共重合体、スチレン・アクリル酸共重合体、 メチルアクリレート・メタアクリル酸・オクチルアクリ 10 レート共重合体、オイドラギットLおよびS(商品名、 レーム・ファーマ社製(ドイツ)(メタアクリル酸・メ タアクリル酸メチル共重合体)) などがあげられる。こ れらのうち、より好ましい腸溶性高分子物質は、カルボ キシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチ ルセルロースアセテートサクシネートまたはオイドラギ

【0011】これらの高分子物質は単独でもよいが、必 要に応じてほかの腸溶性高分子物質や水溶性高分子物質 あるいは水不溶性高分子物質と混合して用いることもで 20 きる。

ットしである。

【0012】本発明において、医薬成分含有物として は、放出開始時間を制御でき、一定のラグタイムののち に薬物をすみやかに放出しうるものであればどのような ものでも使用でき、その構成、顆粒や錠剤などの形状、 大きさ、放出機構などはとくに制限されない。

【0013】このような医薬成分含有物としては、たと えば、シグモイド型溶出特性またはパルス型溶出特性を 有するものがあげられ、たとえば(i)医薬活性成分お よび有機酸を含有する芯物質が、トリメチルアンモニウ 30 モイド型の溶出特性を示す。 ムエチル基を含有する水不溶性でかつ水離透過性のアク リル酸系ポリマーの水系コーティングにより形成された 皮膜で被覆された放出制御型製剤、(ii) 医薬活性成分を 含有する芯物質が撥水性塩およびトリメチルアンモニウ ムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアク リル酸系ポリマーで被覆された製剤、(iii) 医薬活性成 分と水膨潤性物質を含有する内核および該内核の表面に 圧縮被覆により形成された水溶性物質とマトリックス形 成能を有する疎水性物質からなる放出制御層を持つ製剤 などがあげられる。

【0014】前記製剤(i)において、医薬活性成分と しては経口投与可能な薬物であればよく、また有機酸と しては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒 石酸などを好適に使用することができる。さらに、トリ メチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ 水難透過性のアクリル酸系ポリマーとしてはアクリル 酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタアクリ ル酸、メタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸エチ りわじの舌合体でもって しりょチルアンエーウェーチ

リル酸エチル、メタアクリル酸メチルおよびメタアクリ ル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体であ って、メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチ ルが残りの中性アクリル酸系ポリマーに対して約0.0 25~0.033モル含有されているポリマーが好まし く、たとえばオイドラギットRS(商品名、レーム・フ ァーマ社製 (ドイツ)) などがあげられる。また該ポリ マーは単独でもよいが、少量の水透過性ポリマーを含有 していてもよく、かかるポリマーとしてはたとえばオイ ドラギットRL(商品名、レーム・ファーマ社製(ドイ ツ)) などがあげられる。

【0015】該製剤は、投与後一定時間は医薬活性成分 の溶出を抑制でき、かつ溶出開始後はすみやかに医薬活 性成分を溶出するというシグモイド型の溶出特性を示す ものであり、有機酸と皮膜との比率は、有機酸1重量部 に対して皮膜が約0.3~10重量部、とりわけ約0. 4~5重量部程度であるのが好ましいが、皮膜量を多く すればラグタイムの長い、有機酸を多く含有させたばあ いには溶出速度が非常に大きい製剤となる。

【0016】また、製剤(ii)において、撥水性塩として はステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシ ウムなどのステアリン酸とアルカリ十類金属との塩が好 ましく、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水 不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーとして は前記製剤(i)において使用されうるアクリル酸系ポ リマーをあげることができる。

【0017】この製剤(ii)は、製剤(i)と同様、投与 後一定時間は医薬活性成分の溶出を抑制でき、かつ溶出 開始後はすみやかに医薬活性成分を溶出するというシグ

【0018】更に製剤(iji) において、水膨潤性物質と は、水で急速に膨潤する物質であればよく、たとえば、 デンプン、セルロース、カルボキシアルキル化多糖類 (カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスタ ーチなど)、ヒドロキシアルキル化多糖類(低置換度ヒ ドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスタ ーチなど)およびこれらのアルカリ金属塩(ナトリウム 塩など)またはアルカリ土類金属塩(カルシウム塩な ど)があげられる。

【0019】これら水膨潤性物質は、水で膨潤して放出 制御層を破裂させるのに充分な量、すなわち通常、内核 に対し、約5~30W/W%の割合で含有されているの が好ましい。

【0020】一方、放出制御層を構成する水溶性物質と しては、ポリエチレングリコール類(分子量:1500 ~20000)、白糖、乳糖、ソルビトール、マンニト ールなどの糖類などを用いることができ、疎水性物質と しては、圧縮被覆によりマトリックスを形成する疎水性 **動面でもわばとく 育知能吐動・フニュハトバ言気害ル**

【0021】高級脂肪酸エステルとしては、たとえば、 炭素数10~32の脂肪酸と炭素数14~32の脂肪族 一価アルコールとのエステル (たとえば、パルミチン酸 ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミ リスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリ ル、ラクセル酸ラクセリルなどの脂肪酸エステル、ラノ リン、蜜蝋、鯨蝋、セラック蝋などの動物由来の天然 蝋、およびカルナウバ蝋、カンデリラ蝋などの植物由来 の天然幅など). 炭素数10~22の飽和ないし不飽和 10 脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添 加物(たとえば、グリセリルモノラウリレート、グリセ リルモノミリスチレート、グリセリルモノステアレー ト、グリセリルジラウリレート、グリセリルジミリスチ レート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラ ウリレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリ ルトリステアレートなどのほか、牛脂、豚脂、硬化牛 脂、ナタネ硬化油、ヒマシ硬化油、ヤシ硬化油、大豆硬 化油など)、さらには炭素数12~32の炭化水素があ げられ、具体的には種々の炭化水素の混合物である固形 20 バラフィンがあげられる。

5

【0022】また、放出側側層には、高級脂肪酸エステルや高級炭化水素とともに、所望により、水不溶性高分子化合物(たとえば、エチルセルロース、ボリ塩化ビニル、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体)が含まれていてもよい、

【0023】前記放出制御層は、水溶性物質が疎水性物質のマトリックス中に埋め込まれた構造を有する。

[0024] この製剤(iii) は、投与後一定時間は医薬 活性成分の溶出を抑制でき、かつ溶出開始後はきわめて すみやかに医薬活性成分を溶出するというパルス型の溶 出物性を示すものであり、水溶性物質と疎水性物質の種 類、配合割合および量を選択することにより、容易にラ グタイムを調節できる。

【0025】これらの医薬成分合有物は、前部の種々の型製剤とすることができるが、製剤(i)とオイドラギットLの組合せ、製剤(ii)とオイドラギットLの組合せ、製剤(ii)とオイドラギットLの組合せ、製剤(ii)とオイドラギットLの組合せが野ましく、とくに医薬成分含有物が医薬活性成分と有機後を含むご物質をオイドラギットRSの水系コーティング膜で被援した製剤(i)であり、脈溶性皮膜がオイドラギットLである製剤が好ましい。

【0026】なお、本発明において、前配医薬成分含有 物に含有される医薬成分としては、経口投与可能な医薬 活性成分であればとくに限定されない。かかる医薬活性 か入りでは、かしさば、レカミン解、マラン・線、ペプ 利、抗燃性腫瘍剤、自律神経用薬剤、精神神経用薬剤、 病所麻酔剤、筋弛緩剤、消化器官用薬剤、抗にスタミン 剤、中毒倍燥剤、促眠镇静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛 消炎剤、強心剤、不整脈治療剤、降圧利尿剤、血管拡張 剤、抗菌血剤、滋養強壮変質剤、抗凝血剤、肝臓用薬 剤、血糖降子剤。血圧降下剤はとどめあげられる。

【0027】本発明を、たとえば、前記製剤(i)をオイドラギットして被覆した契剤を削としてより具体的に説明すれば、図1に示されるように医薬活性成分および有機酸を含有する芯物質(a)が、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの水系コーティングにより形成された皮膜(b)で被覆され、さらにその上に腸溶性高分子物質のコーティングにより形成された皮膜(c)で被覆されてなる大腸放出型製剤があげられる。

【0028】本具体例において、腓溶性皮膜であるオイドラギットLの機能は、服用後、胃内に製剤が留まる時間中、水の浸差を防ぎ、これによって、ご物質(a) 計よび皮膜(b) で構成される医薬成分含有物を保護するとであり、かつ胃排出後はpHの上昇によりすみやかに溶解して、内容物を小腸上部に送り出すことである。そののち、内容物がは皮膜(b) の放出開始時間削御効果により、小腸通過時間中聚物をまったく放出せず、さらに、内容物が目的とする大腸上部に到達する頃、皮膜(b) を通過した被の浸入によって徐々に溶解した皮膜(b)を通過した被の浸入によって徐々に溶解した皮膜

(b) を通慮した液の優人によって徐々に溶解した有機 酸が、オイドラギットRS皮膜と相互作用して膜の透過 性を急酸に変化させ、放出が開始するという特異な機能 を有する。なお、このようた具体例の最終的た形は直 窓300~3000μmの粒状であり、適宜必要量を分 30 包またはカプセルに充填して治療の場に提供される。

【0029】本具体例に関して本来の機能を充分に発揮 せしめるためには、最長の胃内滞留時間と考えられる6 時間以上ものあいだ、充分な耐酸性を具備するように

- (c) 層の被覆率を設定すること、および(c) 層が溶解したのち、薬物放出が始まるまでのラグタイムが平均的な小腸通過時間である3±1時間となるように、
- (b) 層の被覆率を設定することが望ましい。

【0030】すなわち、前記のような条件を満たす本具体例における(c)層の被覆率は、(a) + (b)層の 総重量に対して3~100W/W%、(b)層の被覆率 は芯物質(a)の重量に対して5~80W/W%であ ス

【0031】なお、腸溶性皮膜(c)層の種類および基を変化させることにより、また、(b)層の被機率を変 なてラグタインを調飾することにより、目的とする部位 を大腸や小腸の所望の部位とすることも可能である。た とえば、放出目的部位を小腸とするばあい、腸溶性皮膜 (c)層の被標率は、(a) + (b)層の総重量に対し エネス10のV/WW/(b) (A) (Bの砂粒悪土は大地解 [0032] このような目的部位の選択方法は、この具体例における方法に限られるものではなく、本発明においては、医薬成分含有物の種類に応じたラグタイムの調節手段を適宜用いればよい。

[0033] 前記のごとく、本発明の放出部が新柳型製 利は、胃内滞留時間はもちろんのこと、胃排出後も小腸 通過時間(2~4時間)あるいはそれ以上の時間、薬物 を放出しないことにより、目的とする放出部位ではじめ ですみぞかに医薬成分の放出を開始するという効果を発 揮するものである。

【0034】本発明の製剤は、医薬成分含有物に腸溶性 皮膜をコーティングすることにより製することができ ス

[0035] 医薬成分含有物は、製剤技術分野における 常法により製することができ、たとえば、製剤(i)で あれば、医薬活性成分と有機酸を含む操錠剤、顆粒、丸 剤、細粒などの芯物質を、トリメチルアンモニウムエチ ル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸 系することにより製 添することができる。

【0036】 恋物質は、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、第17版、1603~1632、1633~1643頁(マーク・パブリッシング・カンパニー、(1985年)) に記載のように、通常の製剤化手法で実施することができ、たとえば、医薬活性成分、有機酸、所望により、賦形剤、結合剤、清次剤などを混合し、湿式押し出し造粒法、乾式造粒法、遠心流動コーティング法、パンコーティング法、流動層コーティング法をどにより調製することができる。

[0037]また、医薬活性成分と有機酸を混合物とせ 30 ず、不活性担体粒子の周囲に有機酸層を設け、ついで医薬活性成分を付着させるか、もしくはその逆に医薬活性成分層の上に有機酸を付着させて2層構造としてもよい。さらに、担体粒子に有機酸を付着させて有機酸層とし、これに水不溶性物質(たとえば、エチルセルロース、硬化油などのワックス類)からなる有機酸溶出制御膜を施し、その上に薬物を付着させてもよい。

【0038】不活性担体粒子としては、たとえば、白糖、乳糖、デンプン、結晶セルロースなどで製造されたものが好適に使用できる。

【0039】コーティングは、芯物質にアクリル酸系ポリマーの水分散液を付着させたのち、固化せしめることにより実施することができる。

[0040] たとえば、海側房コーティング法、バンコーティング法などの製剤技術で常用される方法によるコーティング方法を採用することができ、たとえば流動層コーティング法によるときは、芯物質を装置中で空気圧により流動させながら、スプレーガンのノズルからアクリニのサインは、エルース・ページをが遅いた事で、土地の

【0041】 水分散液中のアクリル酸系ポリマーの濃度 は、とくに限定されないが、約5~40%が好ましい。 また、このポリマーの水分散液中には、可塑剤、着色剤 などが含有されていてもよい。可塑剤としては、たとえ ば、トリアセチン、クェン酸トリエチル、クエン酸アセ チルトリプチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリ コール、ポリソルペートなどを好適に使用することがで き、かかる可塑剤の使用量はアクリル酸系ポリマーに対 して約5~40%程度が好ましい。

10 【0042】また、アクリル酸系ポリマーの水分散液に は親水性有機溶媒を若干添加してもよく、さらに、所望 により、タルク、二酸化チタンなどを凝集防止剤として 添加することもできる。また、皮膜の固化は、たとえば 約35~100℃、とりわけ約40~70℃が加熱する などの方弦により、容易に実施することができる。

【0043】また製剤(ii)のばあいも、医薬活性成分を 含む芯物質を調製し、これに水不溶性かつ水産造成性の アクリル酸系ポリマーと撥水性塩の分散液でコーティン グし、ついで皮膜を固化することにより製造することが 20 でき、芯物質の調製とコーティングは、前記製剤(i) と同様の方法を採用することにより、好適に実施するこ とができる。

【0044】さらに、製剤(iii) は、医薬活性成分およ び水膨調性物質を含有する内核を水溶性物質と疎水性物 質の混合物で圧縮披養することにより、製造することが できる。

【0045】内核は、医薬活性成分と水膨潤性物質に、 所望により賦形剤、結合剤、滑沢剤などを混合し、その まま或いは一旦造粒したのち、打錠するなど通常の製剤 化手法で実施することができる。内核の圧縮被覆は圧縮 打錠機を用いて常法により実施することができる。圧縮 被覆に用いる水溶性物質と疎水性物質の混合物はそのま ま用いてもよく、また、一旦造粒して打錠用顆粒として 用いることもできる。かかる打錠用顆粒は水溶性物質と 疎水性物質とを均質に混合し、常法により造粒・整粒す ることにより調製できるが、とくに水溶性物質として、 疎水性物質が溶融しない温度で溶融するもの (たとえ ば、ヒマシ硬化油 (疎水性物質) に対してポリエチレン グリコール6000 (水溶性物質)) を用いて、水溶性物質 40 のみを溶融させた状態で両者を混合すれば、均質な混合 物が容易にえられる。圧縮皮膜は、たとえば圧縮圧20 0~1200kg/cm² および圧縮速度1~20mm /分、とくに5~10mm/分の条件下で実施するのが 好ましい。

【0046】前記製剤(i)~(iii)において、賦形 剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤など、通常この分野で 常用される種々の配合剤を使用することができる。たと なば配形剤としては、白糖、乳糖、マンニトール、グル フェストンの整額、ボンボン、生日をロコース・リンの 剤としては、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、 ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、グルコー ス、白糖、乳糖、麦芽糖、デキストリン、ソルビトー ル、マンニトール、ヒドロキシエチルセルロース、ヒド ロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピル セルロース、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチ ン、寒天およびデンプンなどがあげられる。また、滑沢 剤、凝集防止剤としては、タルク、ステアリン酸マグル シウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、 ステアリン酸、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリ 10 一マ社製(ドイツ))195.35g、タルク17.5 コール類、安息香酸ナトリウムなどがあげられる。

【0047】医薬成分含有物への腸溶性皮膜のコーティ ング方法は、とくに限定されず、通常この分野で使用さ れる水系、非水系、いずれの方法も適用可能であり、流 動層コーティング法、転動流動型コーティング法、パン コーティング法などにおけるスプレーコーティング、溶 融コーティングなど、製剤技術で常用される方法により 実施することができる。

【0048】また、通常のコーティングに用いられるよ うに、可塑剤や凝集防止剤を適宜配合することができ る。可塑剤としては、たとえば、トリアセチン、クエン 酸トリエチル、クエン酸アセチルトリプチル、フタル酸 ジエチル、ポリエチレングリコール、ポリソルベートな どを好適に使用することができ、かかる可塑剤の使用量 は腸溶性高分子物質に対して約5~40W/W%程度が 好主しい.

【0049】腸溶性皮膜の被覆率は、薬物、皮膜の種 類、目的とする放出部位によって相違するが、それぞれ のばあいに適宜調節すればよく、おおむね、医薬成分含 有物に対して被覆量が約3~100W/W%の範囲、と 30 膜の透過性が急激に変化するまで、放出が抑えられるこ りわけ5~50W/W%となるように用いるのが望まし

【0050】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳し く説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定される ものではない。

【0051】実施例1

粒径475~655μmのノンパレル(商品名、フロイ ント産業 (株) 製) 1500gを遠心流動型コーティン グ造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、こ 980gに溶解した溶液を噴霧しながら5-アミノサリ チル酸微粉末900gおよびコハク酸1500gの混合 物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆し、5-ア ミノサリチル酸含有素顆粒を製造した。

【0052】ついで、えられた5-アミノサリチル酸含 有素顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット RSPM(商品名、レーム・ファーマ社製(ドイツ)) イエ ロニー カルカエコ ロニー マノバヤットロー 社製 (一般名、蒸留酢酸モノグリセライド)) 4、2g を水-エタノール (2:1) 混液 240 g に溶解したコ ーティング液を5.0℃の湿風を吹き込みつつ喧霧した。 ついで60℃で加熱処理することにより放出開始時間制 御型5ーアミノサリチル酸含有顆粒210gをえた。 【0053】 ついで、えられた放出開始時間制御型5-アミノサリチル酸含有顆粒170gを遠心流動型コーテ ィング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これに

10

オイドラギットL30D-55 (商品名、レーム・ファ 8g、ポリエチレングリコール6000 5.88g、 ツィーン80 2.94gおよび水390.70gを加 えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧 し、5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒210gを えた.

【0054】本発明の効果を明らかにするため、前記で えられた5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒に対 し、日局第1液(pH1.2)、および日局第2液(p H6. 8) を用いて、パドル法、100rpm、37℃ 20 の条件で種々試験を実施した。

【0055】図2は日局第1液中での放出パターンと第 2液中での放出パターンを比較したものである。第1液 中では10時間経過してもまったく主薬の放出は起こら ず、耐酸性がよく保たれていることがわかる。また、第 2液中においては約3.5時間のラグタイムののち、す みやかな放出が認められた。このような特異な放出パタ ーンは、まず表面の腸溶性皮膜が溶解し、ついで内部に 浸入した外液によってコハク酸が徐々に溶解、さらにオ イドラギットRS皮膜とコハク酸との相互作用によって とによってもたらされると考えられる。

【0056】図3は第1液中に5-アミノサリチル酸含 有大腸放出顆粒を一定時間浸したのちに、第2液中で放 出試験を行った結果を示したものである。第1液中の浸 漬時間の長さにかかわらず、第2液中ではいずれも約 5時間のラグタイムを有するほぼ一定のパターンを 示した。これらの結果から、本製剤は経口投与されたと き、胃内滞留時間のばらつきに影響を受けることなく、 小腸へ移行して約3.5時間経過後、すなわち、製剤が れに白糖660gを水ーエタノール(3:1)の混液1 40 小腸を通過して、大腸上部に到達してから初めて主薬放 出が開始されることが示唆される。

【0057】実施例2

粒径475~655 umのノンパレル180 gをワース ター式造粒コーティング装置 (グラット) に入れ転動さ せ、これに5-アミノサリチル酸24.0g、ヒドロキ シプロピルセルロース-SL 2.4gおよびポリビニ ルピロリドン-30K 2.4gを水-エタノール (1:95) の混液121.2gに懸濁した溶液を噴霧

1 わがと ハンパレルの周囲に始駆しずにニアミリギリチ

ング浩粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、 白糖120gを水-エタノール(3:1)の混液360 g に溶解した溶液を噴霧しながらコハク酸40gの微粉 末を徐々に加えて、5-アミノサリチル酸とコハク酸で 被覆した顆粒を製造した。

【0058】かくしてえられた顆粒200gを遠心流動 型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ 転動させ、これにオイドラギットRS 30D 21 24g、タルク30、73g、クエン酸トリエチル 6.20gおよび水291、91gを加えたコーティン 10 グ液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで6 0℃で加熱処理することにより放出開始時間制御型5-アミノサリチル酸含有顆粒300gをえた。

【0059】ついで、えられた放出開始時間制御型5-アミノサリチル酸含有顆粒100gを遠心流動型コーテ ィング造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これに オイドラギットL30D-55 57.46g、タルク 5. 17g、ポリエチレングリコール6000 1. 7 3g、ツィーン80 0、86gおよび水114、91 つ噴霧し、5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒12 5 gをえた。

【0060】実施例3

粒径475~655 u mのノンパレル750 g を遠心流 動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入 れ転動させ、これに白糖247gを水ーエタノール

(3:1)の混液740gに溶解した溶液を噴霧しなが ら塩化リゾチーム微粉末450gおよびコハク酸450 gの混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆 し、塩化リゾチーム含有素顆粒を製造した。これを遠心 30 流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に 入れ転動させ、白糖123gを水-エタノール(3: 1) の混液 4 9 3 g に溶解した溶液を噴霧しながらコハ ク酸450gの微粉末を徐々に加えて、塩化リゾチーム とコハク酸で被覆した顆粒を製造した。

【0061】ついで、えられた塩化リゾチーム素顆粒1 50gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-36 0EX型) に入れ、これにオイドラギットRS PM 19. 58g、タルク19. 58g、マイバセット9-45 5.85gを水-エタノール (2:1) の混液1 40 80gに溶解したコーティング液を50℃の温風を吹き 込みつつ噴霧し、放出開始時間制御型塩化リゾチーム含 有顆粒195gをえた。

【0062】ついで、えられた放出開始時間制御型塩化 リゾチーム含有顆粒150gを遠心流動型コーティング 造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイド ラギットL30D-55 138.00gに、タルク1 2. 41g、ポリエチレングリコール6000 4. 1 5 - W - 1 - 0 0 0 0 7 - +1 - 18 - 0 7 5 7 0

つ噴霧し、塩化リゾチーム含有大腸放出顆粒210gを えた。

12

【0063】実施例4

粒径475~655μmのアセトアミノフェン結晶10 50gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-36 0 E X型) に入れ転動させ、これにヒドロキシプロピル セルロース-SL 6.5gを水-エタノール (7: 3)の混液650gに溶解した溶液を噴霧しながらアセ トアミノフェン微粉末262.5gを徐々に添加してア セトアミノフェン結晶の周囲に被覆してアセトアミノフ ェン含有素顆粒を製造した。これを遠心流動型コーティ ング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、 ヒドロキシプロピルセルロース-SL 30gを水-エ タノール (7:3) の混液 970 g に溶解した溶液を噴 霧しながらコハク酸1050gと白糖367.5gおよ び含水二酸化ケイ素2.63gの混合微粉末を徐々に加 えて、アセトアミノフェンとコハク酸で被覆した顆粒を 製造した。

【0064】ついで、えられたアセトアミノフェン素顆 gを加えたコーティング液を40℃の温風を吹き込みつ 20 粒250gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラギットRS 3 0D280.98gに、タルク41.07g、クエン酸 トリエチル8、29gおよび水390、13gを加えた コーティング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧し た。ついで60°Cで加熱処理することにより放出開始時 間制御型アセトアミノフェン含有顆粒350gをえた。 【0065】ついで、えられた放出開始時間制御型アセ トアミノフェン含有顆粒270gを遠心流動型コーティ ング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにヒ ドロキシプロピルメチルセルロースーアセテートサクシ ネート-MF 30.34g、ステアリン酸15.17 g、クエン酸トリエチル8.49gおよび水552.7 4 gを加えたコーティング液を50℃の温風を吹き込み つつ噴霧し、ついで60°Cで加熱処理することによりア セトアミノフェン含有大腸放出顆粒324gをえた。 【0066】実施例5

> 粒径655~780 u mのノンパレル1250 g を遠心 流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に 入れ転動させ、これに白糖400gを水ーエタノール (3:1) の混液1200gに溶解した溶液を噴霧しな がらテオフィリン微粉末750gおよびコハク酸125 0gの混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆 しテオフィリン含有素顆粒を製造した。

【0067】ついで、えられたテオフィリン含有素顆粒 150gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-3 60EX型) に入れ、これにオイドラギットRS 30 D94.61gに、タルク13.83g、クエン酸トリ エチル2. 79gおよび水131.36gを加えたコー ニ ハンが流む E N Y の祖園 むゆきコ ひへの暗響した へ

型テオフィリン含有顆粒195gをえた。

【0068】ついで、えられた放出開始時間制御型テオ フィリン含有顆粒150gを遠心流動型コーティング造 粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラ ギット1.30D-55 103.42g, タルク9.3 g、ポリエチレングリコール6000 3.11g、ツ ィーン80 1.56gおよび水206.85gを加え たコーティング液を50°Cの混風を吹き込みつつ暗雲 し、テオフィリン含有大腸放出顆粒195gをえた。

【0069】 実施例6

小腸下部を放出部位とした製剤

約径655~780 umの1ンパレル1250 gを遠心 流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に 入れ転動させ、これに白糖400gを水ーエタノール (3:1) の混液1200gに溶解した溶液を噴霧しな がらテオフィリン微粉末750gおよびコハク酸125 ○ pの混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆 しテオフィリン含有素顆粒を製造した。

【0070】ついで、えられたテオフィリン含有素顆粒 150gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-3 20 験の結果を示すグラフである。 60EX型) に入れ、これにオイドラギットRS 30 D31.54gに、タルク4.61g、クエン酸トリエ チル0.93gおよび水43.79gを加えたコーティ ング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで 60℃で加熱処理することにより放出開始時間制御型テ オフィリン含有顆粒165gをえた。

【0071】ついでえられた放出開始時間制御型テオフ*

*ィリン含有顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒 装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラギ ットL30D-55 103.42g. タルク9.3 g、ポリエチレングリコール6000 3.11g、ツィー ン80 1.56gおよび水206.85gを加えたコ ーティング液を50℃の湿風を吹き込みつつ噴霧し、テ オフィリン含有小腸下部放出顆粒195gをえた。

14

[0072]

【発明の効果】本発明の放出部位制御型製剤は、腸溶性 10 皮膜の皮膜量、および医薬成分含有物が薬物を放出する までのラグタイムを調節することによって、任意の部位 で医薬活性成分を急速に放出させることができるもので ある。これにより十二指腸、小腸、結腸、直腸などの所 望部位を標的にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の放出部位制御型製剤の一具体例の構造 を示す図である。

【図2】実施例1でえられた5-アミノサリチル酸含有 大腸放出顆粒の第1液中および第2液中における溶出試

【図3】実施例1でえられた5-アミノサリチル酸含有 大腸放出顆粒を第1液に浸漬したのちに、第2液中にお いて溶出試験を行なった結果を示すグラフである。

[図2]

【符号の説明】

- a 芯物質
- b 放出開始時間制御皮膜
- c 腸溶性皮膜





